

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-10085

⑤ Int. Cl.⁴

C 07 D 473/34
// A 61 K 31/52

識別記号

AAG
AAH
ABE
ABF
ABG
ACB
ACD

庁内整理番号

6664-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)1月19日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 トリフルオロメチルプリン誘導体

⑮ 特 願 昭60-148838

⑯ 出 願 昭60(1985)7月5日

⑰ 発 明 者	大 江	孝 範	中津市東礪瀬町塩浜617-1
⑰ 発 明 者	末 岡	廣 幸	豊前市大字八屋704の2
⑰ 発 明 者	寺 沢	道 夫	中津市中央町2-5-18
⑰ 出 願 人	吉 富 製 薬 株 式 有 限 公 司		大阪市東区平野町3丁目35番地
⑰ 代 理 人	弁 理 士	高 宮 城 勝	

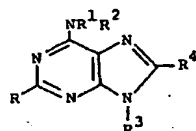
明 細 書

1. 発明の名称

トリフルオロメチルプリン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



で表わされるトリフルオロメチルプリン誘導体またはその医薬上許容しうる酸付加塩。

上記式中、Rはトリフルオロメチル、水素、低級アルキルまたは置換基として、ハロゲン、低級アルキルの少なくとも1個を有していてもよいフェニルを示す。R¹、R²の一方は水素、低級アルキルを、他方は低級アルキルを示すか、またはR¹、R²が隣接する窒素原子と結合して複素環

を形成する基を示す。R³は水素、低級アルキルを示し、R⁴はトリフルオロメチル、ピリジル、フェニルを示す。ただし、R、R⁴の一方または両方がトリフルオロメチルである。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規かつ医薬として有用なトリフルオロメチルプリン誘導体に関する。

(従来の技術)

プリン骨格の2位または8位がトリフルオロメチルで置換された化合物としては、Journal of Medicinal Chemistry、第6巻39頁(1963年)に2-トリフルオロメチル-8-クロロプリンが、また同誌第7巻215頁(1964年)に2-トリフルオロメチル-6-アルキルアミノプリン誘導体がそれぞれ腫瘍に対して無効であると報告されている。Journal of the American Chemical Society 第80巻5744頁(1958年)には、8-トリフルオロメチル-6-アミノプリ

ンの合成が報告されている。

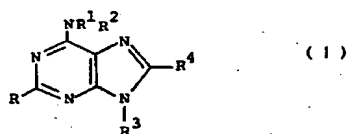
(発明が解決しようとする問題点)

これらを含む公知先行技術には、抗炎症、鎮痛、解熱作用、抗アレルギー作用、血小板凝集抑制作用を有するプリン誘導体は知られていない。

従って、本発明の目的は、抗炎症、鎮痛、解熱作用、抗アレルギー作用、血小板凝集抑制作用を有する新規なトリフルオロメチルプリン誘導体を提供することである。

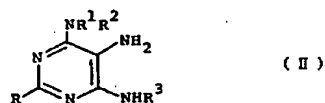
(問題点を解決するための手段)

本発明者らは上記の点に鑑み、鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成した。すなわち、本発明は一般式



で、さらに酸素、硫黄または低級アルキルで置換されていてもよい窒素を少なくとも1個有していてもよく、たとえば、1-ピロリジニル、ピベリジノ、1-ピベラジニル、4-メチル-1-ピベラジニル、1-ホモピベラジニル、4-メチル-1-ホモピベラジニル、モルホリノ、チオモルホリノがあげられる。

本発明の一般式(I)の化合物は、たとえば、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされる化合物と一般式



(式中、Xはカルボキシル、低級アルシコキシカ

で表わされるトリフルオロメチルプリン誘導体またはその医薬上許容しうる酸付加塩に関する。

上記一般式(I)中、Rはトリフルオロメチル、水素、低級アルキルまたは置換基として、ハロゲン、低級アルキルの少なくとも1個を有していてもよいフェニルを示す。R¹、R²の一方は水素、低級アルキルを、他方は低級アルキルを示すか、またはR¹、R²が隣接する窒素原子と結合して複素環を形成する基を示す。R³は水素、低級アルキルを示し、R⁴はトリフルオロメチル、ピリジル、フェニルを示す。ただし、R、R⁴の一方または両方がトリフルオロメチルである。

本明細書において、低級アルキルとは炭素数1~4個の直鎖状または分枝状のアルキルを意味し、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルがあげられる。ハロゲンはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。R¹、R²が隣接する窒素原子と結合して形成される複素環としては、複素原子とし

ルボニル、シアノ、ハロホルミルまたはチオアミドを示し、R⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物とを反応させることにより製造される。

反応は通常、無溶媒下またはベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン、エタノール、イソプロパノール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ジオキサンなどの反応に不活性な溶媒中、0~250℃の温度で必要に応じて、ポリリン酸、ポリリン酸エステル、オキシ塩化リン、p-トルエンスルホン酸、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、塩化チオニル、五酸化リン、ナトリウムエトキシド、カリウム第3級ブトキシドなどの縮合剤を用いることにより進行する。

本発明の一般式(I)で示されるプリン誘導体は、遊離塩基または酸付加塩あるいは水和物として医薬に供し得る。酸付加塩としては医薬上許容されるものであって、塩酸、硫酸、臭化水素酸、

リン酸、ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの無機酸、有機酸との塩があげられる。

〔作用および発明の効果〕

本発明の一般式(1)の化合物、その医薬上許容しうる酸付加塩または水和物は、たとえば、ウインターらのカラゲニン足浮腫法、ヘンダーショットらのフェニルキノンライズイング法により、また小林らのリボポリサッカライド(LPS)発熱モルモットにおいて抗炎症、鎮痛、解熱作用を示す。

本発明の化合物は、アスピリンなどの酸性非ステロイド抗炎症薬と異なり、潰瘍惹起作用が認められず、副作用の少ない抗炎症、鎮痛、解熱薬として有用である。

また、ニューボールドらのラットアジュバント関節炎を抑制し、慢性関節リウマチ、変形性関節症などの治療に有用性を示し、さらにブラムらの

として用いられる。

投与量は、患者の症状、体重、年齢などにより変わりうるが、通常成人1回あたり0.1~1.0mg/kg体重が適当である。

〔実施例〕

以下に実施例をあげて本発明をより一層具体的に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

実施例1

4, 5-ジアミノ-6-ビペリジノ-2-トリフルオロメチルピリミジン4g、安息香酸1.9gおよびポリリン酸50gを150℃で2時間攪拌後、水200mlを加え析出する結晶を濾過し、水洗後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出:クロロホルム:メタノール=30:1)で精製し、ヘキサンとベンゼンとの混合溶媒から再結晶すると、融点229~230℃の8-フェニル-6-ビペリジノ-2-トリフルオロメチルプリン2.9gが得られる。

方法によるReverse Passive Arthus反応を抑制することから、慢性関節リウマチを含め、全身性エリテマトーデス、血精病、過敏性肺臓炎、慢性糸球体腎炎などのⅢ型アレルギー反応に起因する疾患の治療に有用性を示す。さらに、デイ・ロザらの方法を一部改良して行なった試験で、ラット腹腔白血球の百日咳菌貪食に伴うSRS-Aの産生を抑制し、気管支喘息治療薬としての有用性を示す。

さらに、本発明の化合物は、血小板凝集を抑制することから、循環機能改善薬としても有用である。

本発明の化合物は、経口でも非経口でも投与されるが、経口の場合、適宜医薬上許容される添加剤(担体、賦形剤、希釈剤など)と混合し、散剤、錠剤、カプセル剤、トローチ、水剤、シロップ剤、顆粒剤として用いられる。非経口の場合、水溶液もしくは非水性懸濁剤として、静注、筋注、皮下注射などの注射剤または坐剤、クリーム状軟膏剤

実施例2

4, 5-ジアミノ-2-イソプロピル-6-(4-メチル-1-ビペラジニル)ピリミジン4gおよびトリフルオロ酢酸30mlの混合物を4時間還流する。反応液を濃縮し、残油状物に、ポリリン酸50gを加え、150℃で2時間攪拌後、水200mlを加え、析出する結晶を濾過し、アセトニトリルから再結晶すると、融点177~179℃の2-イソプロピル-6-(4-メチル-1-ビペラジニル)-8-トリフルオロメチルプリン2.6gが得られる。

上記実施例および明細書記載の方法により次の化合物が得られる。

- (3) 6-(4-メチル-1-ビペラジニル)-2-フェニル-8-トリフルオロメチルプリン、融点285~287℃
- (4) 6-(1-ピロリジニル)-8-トリフルオロメチルプリン、融点307~309℃
- (5) 8-(4-ピリジニル)-6-(1-ピロリジニル)

ニル) - 2 - トリフルオロメチルプリン、融点 3
20℃以上

(6) 6 - ビペリジノ - 2, 9 - ジトリフルオロメ
チルプリン、融点 176 ~ 179℃

(7) 6 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 8
- (4 - ピリジル) - 2 - トリフルオロメチルプ
リン・ $\frac{1}{2}$ 水和物、融点 270℃ (分解)

(8) 2 - (4 - フルオロフェニル) - 6 - ビペリ
ジノ - 8 - トリフルオロメチルプリン、融点 22
4 ~ 225℃

(9) 2, 9 - ジメチル - 6 - ビペリジノ - 8 - ト
リフルオロメチルプリン、融点 106 ~ 108℃

(10) 2 - (4 - メチルフェニル) - 6 - モルホ
リノ - 8 - トリフルオロメチルプリン、融点 28
8 ~ 290℃

(11) 6 - イソプロピルアミノ - 2 - メチル - 8
- トリフルオロメチルプリン、融点 252 ~ 255℃

特許出願人 吉 富 製 薬 株 式 会 社

代理人 弁 理 士 高 宮 城 勝